

РЕЦЕНЗИЯ

относно конкурс за “доцент” в област на висше образование 4. "Природни науки, математика и информатика", професионално направление 4.3. "Биологически науки", научна специалност "Биофизика" обявен за нуждите на секция "Биомакромолекули и биомолекулни взаимодействия" към Институт по биофизика и биомедицинско инженерство при БАН

Рецензент: **Чл. кор. професор д-р Здравко Иванов Лалчев, дбн**

1. Обща част

Конкурсът за “Доцент” в област 4. "Природни науки, математика и информатика" по професионално направление 4.3. "Биологически науки", научна специалност "Биофизика" е обявен за нуждите на секция "Биомакромолекули и биомолекулни взаимодействия" към ИБФБМИ при БАН в ДВ, бр. 94/24.11.2017 г.

Единствен кандидат в конкурса е гл. асистент д-р **СВЕТЛА ЖЕЛЯЗКОВА ТОДИНОВА** от секция "Биомакромолекули и биомолекулни взаимодействия" към Институт по биофизика и биомедицинско инженерство при БАН. От прегледа на документите е видно, че процедурите по разкриване и обявяване на конкурса са спазени, както и че документите са подготвени съгласно изискванията на Закона за развитие на академичния състав в РБ и Правилника за неговото приложение.

2. Биографични данни за кандидата

Светла Тодинава е родена през 1958 г. През периода 1977-1982 г. завършва висше образование като магистър — инженер по радиоелектроника в ТУ-София. В периода 1982-1986 г. работи като конструктор в Институт по електроника — БАН, а през 1986-1988 г. като научен сътрудник в НПП "ПУЛМА" - БАН. През 1988 г. е назначена в Институт по биофизика на БАН (сега ИБФБМИ-БАН), където работи като асистент до 2005 г. От 2005 г. е гл. асистент в ИБФБМИ-БАН, където работи и понастоящем.

През 2013 г. защитава дисертация в ИБФБМИ на тема "ТЕРМОДИНАМИЧЕН ПРОФИЛ НА ПЛАЗМЕННИЯ ПРОТЕОМ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ" с ръководител проф. дбн Стефка Танева (стар шифър – 01.06.08 – Биофизика).

Член е на Съюза на учените в България (от 2013 г.), на Българското дружество по биомедицинска физика и инженерство (от 2014 г.) и на International Society for Biological Calorimetry. Притежава много добри професионални умения в областите на диференциалната сканираща калориметрия, атомно-силовата микроскопия, кръговия дихроизъм, спектрофотометричните и флуоресцентни методи и др.

Има присъдена първа награда за постер, представен на IX Национален конгрес по хематология (2011 г.).

3. Научни трудове

3. 1. Общ преглед на научните трудове

Общия списък на научните публикации на гл. ас. Тодинова съдържа 36 статии (от които 28 публикации с ИФ, 1 публикация с SJR, 7 публикации без ИФ и общ ИФ = 76.593).

Публикациите с които участва в конкурса за доцент са 18 броя, от които 15 публикации са с ИФ, 1 публикация е с SJR и 2 публикации са без ИФ. Общият ИФ на статиите е 34.644. В 4-ри статии Тодинова е първи автор.

Статиите с които е участвала в предходни конкурси са 6 бр., от които 3 бр. за степента "д-р" и 3 бр. за длъжността гл. асистент, които не са включени в настоящия конкурс.

Документирани са 157 забелязани цитати (без автоцитати) на 20 цитирани публикации, с h-index=6 (по SCOPUS). Общият брой на докладите и постери, представени на международни и национални форуми е 33, от които 20 бр. са на международни форуми и 13 бр. на национални форуми. От тях, тя има 8 участия с доклади (4 бр. на международни и 4 бр. на национални форуми) и един доклад на семинар.

Общия преглед на научните трудове на гл. ас. Тодинова показва, че те покриват и надвишават значително наукометричните препоръчителни критерии на ИБФБМИ-БАН за съответната длъжност. Добрата цитируемост на трудовете на Тодинова говори за високото ниво на нейните изследвания, публикувани в реномирани и престижни в областта списания, като BBA, ThermochemicaActa, Royal Society of Chemistry, Int. J Biol Macromol, Journal of Thermal Analysis and Calorimetry и др. Хронологичният преглед на публикуваните работи показва една значителна активност на Тодинова през последните 3 години- тя има публикувани 3 статии през 2015 г.; 6 бр. през 2016 г. и 4 бр. през 2017 г.

Изследванията и трудовете на гл. асистент С. Тодинова, както и получените приноси, са по темата на обявения конкурс и приемам за рецензиране статиите (18 бр.), с които тя участва в този конкурс.

3. 2. Оценка на научните трудове

Основната част от публикациите на С. Тодинова, които подлежат на рецензиране, се отнася до изучаване на термостабилността и свойствата на протеини и ензими чрез диференциалната сканираща калориметрия (ДСК) и до приложението на ДСК за диагностика и проследяване ефекта на лечение на пациенти при заболявания с различна природа, за определяне на специфичните калориметрични маркери и корелацията им с локализацията и стадия на заболяването, както и за изследване на човешки туморни клетъчни линии и ядра.

Тези изследвания попадат в една много актуална област защото са ориентирани към

изясняване на механизмите на туморния процес и утвърждават калориметрията като информативен, неинвазивен и бърз инструмент за ранна диагностика на злокачествени заболявания, с потенциал за разнообразни приложения на калориметричните маркери в клиничната практика.

Изследванията и резултатите в трудовете на гл. ас. Тодинова могат да се групират в няколко направления, в които са получени редица приноси резултати, по-важните от които бих отбелязал:

- Установена е повишена структурна и температурна стабилност на окислен моллюсков хемоцианин- кислород-пренасящ гликопротеин. Показано е, че при третиране с натриев додецил сулфат активните центрове стават по-достъпни за молекулите на субстрата и хемоцианинът може да функционира като фенолоксидаза.
- За първи път е показано, че малки количества от биосъвместими йонни течности променят вторичната структура и антитуморните свойства на хемоцианини, изолирани от хемолимфа на *Rapana thomasiana*. Установено е чрез ДСК, че йонните течности изместват преходите към по-ниски температури в резултат на съществени конформационни промени на протеина, с което се повишава антипролиферативния му ефект спрямо клетки от рак на млечната жлеза.
- Оценен е потенциалът на някои йонни течности (съдържащи 1-бутил-3-метил имидазолкатион и различни аниони) да стабилизират инсулин разтворен в силно кисела среда, за разлика от други тествани течности. Показано е, че течности които запазват спиралната структура на инсулина (съдържащи ацетатни и трифлуорацетатни аниони) повишават температурната му стабилност съществено (с около 10 °C), и че всички йонни течности възпрепятстват агрегацията на инсулина.
- Установено е намаление на термостабилността на мутанта K88Q на човешки гама интерферон hIFN γ (див тип) при детектиране на намаление на температурата на денатурация и енталпията на прехода (59 °C и $\Delta H_{cal} = 278.4 \text{ kJ/mol}$ за дивия тип и 47.3 °C и $\Delta H_{cal} = 201.3 \text{ kJ/mol}$ за мутанта съответно). Показано е, че Tris буфер с pH 8.0, съдържащ NaCl и трехалоза, бетаин и глицерол е подходяща среда осигуряваща добра разтворимост и термична стабилност за интерферон hIFN γ (див тип) и мутанта K88Q.
- Установена е за първи път повишена термична стабилност на разтворим колаген при обработка с 2,4,6-трихлоротриазин и повишена устойчивост на омрежените колагенови хидролизати към *in vitro* колагеназна деградация, с оглед получаване на нови материали за биомедицински цели.
- За пръв път диференциалната сканираща калориметрия (ДСК) е приложена за термодинамично характеризирание на кръвен серум от пациенти с мултиплен миелом тип IgM и Валденщрьом макроглобулинемия (ВМ). Характеризирани са типичните калориметрични профили на пациенти, диагностицирани с IgM ММ и ВМ, като е демонстрирано сходството в техните термограми и е представена калориметрична класификация. Детектирана е промяната им в хода на лечение на пациентите, като е показано, че методът е подходящ за диагностични цели.
- При ДСК скрининг на пациенти с мултиплен миелом при конвенционално лечение и след автоложна трансплантация с хемопоетични стволови клетки е показано, че

калориметричните параметри: среден център на тежестта на термограмата, възникването на необичаен преход под 60 °C и коефициентът на корелация (форма на термограмата) корелират с имунологичните параметри, отразяващи състоянието на пациентите и биха могли да се използват като биомаркери за проследяване на техния отговор към прилаганото лечение или прогресията на заболяването. При случаите на несекреторен миелом калориметричните маркери са отлични от стойностите за здрави индивиди, но не корелират с имунологичните (отношение на к/л свободни леки вериги, албумин и $\beta 2$ -микроглобулин), т.к. последните се запазват в норма по време на мониторирането на пациенти с несекреторен миелом.

- Демонстриран е потенциалът на ДСК да регистрира появата на нестабилни форми на свободни леки вериги при мултиплен миелом (ММ), като ДСК данните са подкрепени от присъствието на аморфни агрегати, демонстрирано чрез атомно-силова микроскопия. Установено е при проследяване на трансплантирани пациенти с различен изотип ММ и ММ със секреция на свободни леки вериги, че промените в термограмите на пробите от различни пациенти преди лечението и през периода на мониториране отразяват адекватно отговора на отделните пациенти на приложеното лечение.
- За пръв път е приложен стандартен корелационен анализ и интеркритериален анализ (ICRA), който разкрива степента на корелация между множество параметри и идентифицира тези, които са в силна съгласуваност помежду си, с което се улеснява тълкуването на промените, настъпващи в комплексния калориметричен профил на кръвната плазма/серум при злокачествени заболявания.
- Установено е, че калориметричните маркери превъзхождат по чувствителност метода базиран на NADP(H) флуоресценция за детекция на IgM ММ. Показано е, че като метод NAD(P)H флуоресценцията има висока специфичност, но ниска чувствителност за откриване на случаи на IgM ММ.
- Приложена е ДСК за определяне на калориметрични характеристики на кръвен серум от пациенти с параноидна шизофрения. Проследена е динамиката на заболяването при антипсихотично лечение и са идентифицирани специфични термодинамични белези - стабилизиране на основните фракции серумни протеини, появата на преход под 60 °C и по-ясно изразен преход във високотемпературната област, които допринасят за обективната оценка на ефекта от лечение.
- При изследване на човешки туморни клетъчни линии и ядра са идентифицирани калориметрични маркери, общи за ракови клетки с различна природа (HeLa, JEG-3, Нер G2, SSC-9, PC-3, HT-29, MCF7). При изследване на ефектите на химиотерапевтични средства (5-флуороурацил и оксалиплатин) върху цитоплазмените протеини, компонентите на ядрения матрикс и ДНК структурите е установено, чрез ДСК, силното повлияване на тези структури, в резултат на третирането и е показана високата чувствителност и адекватност на ДСК подхода за подбор на най-ефективните лекарствени средства при изследвания върху клетъчни култури с различен произход.

Тези резултати на гл. ас. С. Тодинова несъмнено допринасят за разкриване потенциала на диференциалната сканираща калориметрия за диагностика и мониториране на важни и социално значими хематологични неоплазии, с оглед на бъдещо приложение в терапевтичната клинична практика.

4. Участие в научно-изследователски проекти

Гл. ас. С. Тодинова е била участник към следните **международни проекти**:

- с Institute of Plant Biology, Biol. Res. Center, Hungarian Academy of Sciences, 3 год., 2015 г.
- с Институт за изследване на структурата на материята, Италиански Национален Изследователски Център, с продължителност 3 г. 1 м., 2016 г.
- с Институт по биофизика, Биологически Изследователски Център, УАН, с продължителност 3 г. 1 м., 2016 г.
- с Institute of Biophysics Biological Research Center ,Hungarian Academy of Sciences, с продължителност 3 г., 2013 г.
- съвместен проект с ИОХ-БАН по Европейската Програма за сътрудничество в областта на научните изследвания и технологии COST, начало 14.12.2017 г.

Гл. ас. С. Тодинова е била участник към следните **национални и ведомствени проекти**:

- проект към Програма за подпомагане на мл. учени и докторанти – МОН, начало 08.2017 г.
- проект към Фонд "Научни изследвания" , МОН, начало 2017 г.
- 4-ри ведомствени проекта с МУ-Плевен, през периода 2014-2016 г.

Общо списъкът на проектите с участието на С. Тодинова съдържа **11 заглавия (5 международни и 6 български)**.

Познавам С. Тодинова от дълги години, когато тя водеше ежегодно съвместно с Г. Костов упражнения на студенти от Биологическия факултет на СУ по "Биологични мембрани" и съм свидетел на положителните отзиви на студентите от тях. Същевременно тя поддържаше дълги години най-ценния апарат тогава (1989) в моята Лаборатория по "Моделни мембрани" (Лангмюирова везна "Bigler Electronics"), с което удължиха за дълго живота ѝ. Високият ѝ професионализъм беше насочен и в калориметричните изследвания в Института, поставени и ръководени от акад. Б. Тенчов, благодарение на което тя получи насока за научната си кариера.

Бих ѝ препоръчал в бъдеще, като хабилитиран изследовател, на базата на богатия натрупан опит да се развива и като преподавател на студенти от ВУЗ - биолози, химици, физици, фармацевти и медици. Още по-вече, че освен другите физични методи прилагани в изследванията ѝ, калориметричните методи ще намират все по-осезаемо място като приложение в медицината и си заслужава тяхното популяризиране.

Заклучение:

Научното творчество на гл. ас. Светла Тодинова е значително по обем и качество и е фокусирано върху утвърждаването на калориметричните изследвания като информативен, неинвазивен и адекватен подход за ранна диагностика на злокачествени заболявания, с потенциал за разнообразни фармакологични и медицински приложения.

В рецензираните 18 труда, осъществени на високо професионално ниво, са получени съществени и оригинални научни приноси отбелязани по-горе, които са намерили добро отражение в международната научна литература, цитирани над 150 пъти. Тези трудове характеризират гл. ас. Светла Тодинова като професионален учен и изследовател, показала особено висока продуктивност през последните 3 години и като активен участник в български и международни научно-изследователски проекти.

Поради всичко гореизложено, както и поради факта, че наукометричните данни на нейната дейност задоволяват напълно и надхвърлят изискванията на вътрешния Правилник на Института по биофизика и биомедицинско инженерство – БАН, произтичащ от ЗРАС в РБ, убедено препоръчвам на уважаемото Научно жури избирането на **СВЕТЛА ЖЕЛЯЗКОВА ТОДИНОВА** на академичната длъжност “Доцент”.

05.02.2018 г.

Рецензент:

/чл.кор. проф. Здравко Лалчев/